

11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

“EFECTO DE LA SIBUTRAMINA SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE ANDROGENOS EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS. ESTUDIO COMPARATIVO CON METFORMIN. ESTUDIO PILOTO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA

P R E S E N T A :

DR. GUILLERMO CRESPO FLORES

PROFESOR TITULAR: DR. FERNANDO GAVINO GAVINO
TUTOR: DR. CARLOS ORTEGA GONZALEZ



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
MEXICO, D.F.

2004



DIRECCION DE ENSEÑANZA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por haberme dado la vida y permitirme llegar hasta este momento.

A mis Padres por su ejemplo a seguir y su apoyo incondicional en todos los instantes de mi vida.

A Thania, mi esposa linda, mi compañera, mi amiga, mi todo, porque tú eres quien le da sentido a mi vida.

A ti Santiago o Sammantha, aunque todavía no te he visto, has despertado en mí un sentimiento infinito que no tengo palabras para expresarlo, solo sé que te quiero intensamente.

Al Dr. Carlos Ortega González por su infinita paciencia y su disposición para enseñar por su gran espíritu docente.

A mis Maestros, por su granito de arena que han puesto en mí para ser el médico que ahora soy.

Al Instituto Nacional de Perinatología, a sus pacientes, que sin ellas este protocolo no fuera posible.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Guillermo Crespo

FECHA: 1/10/21

FIRMA: 

INDICE

Agradecimientos	2
Indice	3
Marco Teórico	4
Introducción	4
Definición	4
Diagnóstico	5
Incidencia	5
Antecedentes Familiares	5
Factores Genéticos	6
Cuadro Clínico	6
Perfil Bioquímico	8
Hallazgos Ultrasonográficos	11
Fisiopatología	11
Tratamiento	15
Justificación	16
Objetivo	23
Hipótesis	23
Material y Métodos	23
Resultados	30
Discusión	37
Bibliografía	39

EFFECTO DE LA SIBUTRAMINA SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE ANDROGENOS EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIOS POLIQUISTICOS. ESTUDIO COMPARATIVO CON METFORMIN. ESTUDIO PILOTO.

MARCO TEORICO

INTRODUCCION

El Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) es la alteración endócrina más frecuente en mujeres en edad reproductiva. Se reportó por primera vez en 1934 cuando Stein y Leventhal encontraron relación entre mujeres con ovarios poliquísticos y amenorrea (1). Desde entonces se ha observado una relación entre ovarios poliquísticos y alteraciones hormonales (2). Actualmente el SOP se define como la existencia de disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo en ausencia de otras causas posibles.

DEFINICION

En 1990 los Institutos Nacionales de Salud definieron al SOP como aquella entidad con disfunción ovulatoria y evidencia de hiperandrogenismo clínico y/o por laboratorio sin otra causa de hiperandrogenismo obteniéndose el diagnóstico con ambos criterios presentes (2, 3).

En Róterdam en el 2003 se sentaron nuevamente los criterios para definir el SOP donde se hace énfasis en la oligo o anovulación, en los signos clínicos o bioquímicos de hiperandrogenismo, exclusión de otras etiologías posibles de hiperandrogenismo y retoman nuevamente la poliquistosis ovárica realizándose el diagnóstico con 2 de 3 criterios presentes (4, 5).

DIAGNOSTICO

Para realizar el diagnóstico de SOP no solo se requiere de exámenes bioquímicos o imágenes ultrasonográficas pélvicas para evaluar la morfología ovárica, sino que también, se requiere de la medición de Hormona Estimulante del Tiroides (TSH), Prolactina, Hormona Folículo Estimulante (FSH), Testosterona, Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA) y 17 Hidroxi Progesterona para excluir a las pacientes con alguna otra causa conocida de hiperandrogenismo tal como Hiperplasia Adrenal Congénita, Tumores secretores de andrógenos e Hiperprolactinemia. Debido a que la morfología propia del ovario poliquístico es descrita en el 20 a 25% de mujeres normo ovulatorias, la presencia de ésta morfología por sí sola, es insuficiente para hacer diagnóstico de SOP en mujeres que tienen ciclos menstruales ovulatorios regulares o que no son hiperandrogénicas (6).

INCIDENCIA

El SOP es la alteración endócrina más común en mujeres en edad reproductiva reportando una prevalencia aproximada del 5% al 10% y más del 75% de las pacientes con amenorrea secundaria cumplen con los criterios para SOP (7) .

ANTECEDENTES FAMILIARES

La historia familiar es un hallazgo importante en pacientes con SOP. Se piensa que existe un patrón hereditario del tipo autosómico dominante con penetración disminuida. El 30% a 46% de éstas pacientes tienen historia familiar de hirsutismo o desórdenes menstruales. Existen otros estudios donde se reporta una relación en el 67% al 71% de los casos de pacientes con SOP e historia familiar de Diabetes Mellitus.

FACTORES GENETICOS

Se ha propuesto que los hallazgos tanto clínicos como bioquímicos en el SOP puedan deberse como consecuencia de una hipersecreción genéticamente determinada de andrógenos ováricos durante la pubertad. El hiperandrogenismo resultante tiene como consecuencia una "programación" de la unidad hipotálamo hipofisiaria a favor de la secreción excesiva de LH además de conducir a una adiposidad predominantemente abdominal que predispone a la resistencia a la insulina. La severidad de la hiperinsulinemia y de la resistencia a la insulina es posteriormente influenciada tanto por los factores genéticos (polimorfismo en la región reguladora del gen de la insulina) como por los factores ambientales cuyo mejor ejemplo es la obesidad (8). Esta hipótesis sugiere un modelo lineal unificado para explicar la etiología del fenotipo heterogéneo presente en ésta entidad (9).

CUADRO CLINICO

Los síntomas clásicos que se presentan en el SOP son la amenorrea en un 47% a 66% de los casos (16% al 30% de los casos pueden ser eumenorreicas), la infertilidad (anovulación en el 40% de las pacientes), el hirsutismo (61% a 70% de las pacientes), acné (25% a 35% de los casos) y la obesidad (35% a 50% de las pacientes), aunque no necesariamente se presentan todos los síntomas al mismo tiempo en éstas pacientes.

Las alteraciones menstruales en el SOP tienden a aparecer clásicamente en la pubertad. Las mujeres afectadas pueden tener una menarquía normal o discretamente retrasada seguida de ciclos menstruales irregulares las cuales tienen su origen en la anovulación. Otras mujeres tienen ciclos menstruales regulares y conforme aumentan de peso, se vuelven irregulares. Otras mujeres con SOP pueden tener amenorreas prolongadas asociadas a atrofia endometrial debido tal vez al aumento de Andrógenos séricos. La mayoría de las mujeres hiperandrogénicas tienen un porcentaje adecuado de Estrógenos biológicamente activos debido a que los Andrógenos pueden convertirse periféricamente mediante

aromatización a Estrógenos, aún en ausencia de una función ovárica normal. Entonces, debido a lo anteriormente descrito, las mujeres con SOP pueden tener una estimulación constante mitogénica endometrial, obteniéndose como consecuencia una Hiperplasia Endometrial, Sangrado Menstrual Intermitente, y Hemorragia Uterina Disfuncional (hipermenorreas asociadas con anovulación). Posiblemente debido a ésta etiología, se han reportado casos de Cáncer Endometrial en mujeres jóvenes con SOP (6).

El exceso de Andrógenos puede ser determinado por historia clínica, por examen físico o por determinaciones hormonales. La evidencia clínica de hiperandrogenismo es usualmente media a moderada. Se puede manifestar clínicamente por hirsutismo (60%-90%), acné, alopecia, caída del pelo de manera androgénica, masa muscular incrementada, voz grave o clitoromegalia. Para determinar el hirsutismo (exceso de pelo corporal terminal con pigmentación disminuida con distribución andrógena), clínicamente se utiliza la clasificación de Ferriman-Gallwey donde se determina la extensión de crecimiento de vello en cada una de las 11 zonas sensibles a la influencia hormonal, donde 8 o más puntos determinan la presencia de hirsutismo. En pacientes con SOP obesas es frecuente observar acantosis nigricans. En los últimos años el Síndrome de hiperandrogenismo, resistencia a la insulina y acantosis nigricans ha sido descrito en pacientes con SOP (2).

Las pacientes con SOP y obesidad concomitante, tienen mayor probabilidad de padecer hirsutismo y esterilidad en un 70% y 40% respectivamente. Al parecer, la obesidad juega un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad por exacerbar los distintos sucesos bioquímicos descritos en ella. No está determinado con exactitud la incidencia de obesidad y SOP, sin embargo se sabe que al menos el 50% de las mujeres con SOP son obesas y se ha estimado que el 20% de las mujeres con SOP y obesidad concomitante, desarrollan Intolerancia a los Carbohidratos o Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente (DMNID) a la edad de 40 años (10). Tanto la resistencia a la insulina como las alteraciones en la

secreción de insulina pueden contribuir a aumentar el riesgo de desarrollar intolerancia a los carbohidratos o DMNID en pacientes con SOP (11). Como consecuencia de la resistencia a la insulina, las mujeres con SOP presentan un perfil lipídico aterogénico, concentraciones elevadas del inhibidor del activador del plasminógeno – 1 (PAI-1 un potente inhibidor de la fibrinólisis) y una incidencia incrementada de hipertensión arterial y DMNID en el transcurso de la vida (12).

La presencia de obesidad y resistencia a la insulina puede predisponer a las mujeres con SOP a enfermedad cardiovascular (10) . Se ha encontrado asociación en un 42% de mujeres con SOP y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad (HDL), aunque algunas pacientes tienen relativamente los niveles de HDL elevados lo que confiere cierta protección contra enfermedad cardiovascular; elevación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y altas concentraciones de Testosterona libre, triglicéridos y péptido C, independientemente de la obesidad (13, 14). Se ha reconocido recientemente al SOP como una enfermedad metabólica multifacética unida a la resistencia a la insulina muy similar al Síndrome Dismetabólico o Síndrome X (30, 16). Las mujeres con SOP tienen con mayor frecuencia enfermedades coronarias en comparación con mujeres normales.

PERFIL BIOQUIMICO

El hiperandrogenismo es el punto central en el diagnóstico de SOP. A través de determinaciones séricas mediante pruebas de supresión con dexametasona, se ha demostrado que el ovario es la fuente primaria de andrógenos en pacientes con SOP. Dependiendo de los andrógenos séricos estudiados y de la técnica empleada para medirlos, un 50% a un 90% de las pacientes con SOP tienen niveles séricos de andrógenos elevados.

Habitualmente se elevan las concentraciones séricas de Testosterona, Androstenediona, Dehidroepiandrosterona (DHEA) y sulfato de

Dehidroepiandrosterona (S-DHEA), aunque existe un porcentaje de pacientes que pueden tener niveles séricos normales de Andrógenos. Niveles séricos de testosterona por arriba de 2 ng/ml y un S-DHEA por arriba de 700 mcgr/dl hacen sospechar bioquímicamente de un SOP. La producción de Andrógenos en las mujeres se lleva a cabo en la glándula suprarrenal y en el ovario, así como la conversión periférica de Andrógenos menos potentes a Andrógenos más potentes a través de la acción de la enzima 5 alfa reductasa localizada en la piel y en los adipocitos.

Los Andrógenos ováricos se producen en las células de la Teca, las cuales responden al estímulo de Hormona Luteinizante (LH). Las células de la Teca sintetizan la Androstenediona y la Testosterona, las cuales cruzan la membrana basal hacia las células de la granulosa. Las células de la granulosa en respuesta a la estimulación por la Hormona Folículo Estimulante (FSH), produce aromataza la cual convierte a los Andrógenos precursores a Estrona y Estradiol.

En las mujeres con SOP la Androstenediona se secreta primariamente en el ovario y en menor grado en la glándula suprarrenal a diferencia en una mujer normal donde la relación es 1 a 1 tanto para Androstenediona como para Testosterona (6).

La alteración fisiológica fundamental en el SOP no se encuentra bien dilucidada, sin embargo, se ha identificado que las alteraciones producidas a nivel de las gonadotropinas y la disminución en la sensibilidad a la insulina observada en esta patología, conllevan a una sobreproducción de Andrógenos.

La Testosterona es el Andrógeno endógeno más potente circulante y su actividad esta determinada por el porcentaje de unión a las globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHGB). La fracción libre es la que es biológicamente activa. Los niveles de SHGB son controlados por el decremento de Andrógenos, el incremento de Estrógenos y el decremento de Insulina. Se ha

reportado entonces, que las pacientes con SOP presentan niveles decrementados de SHGB. Se ha comprobado que existen mayores niveles séricos de Testosterona en pacientes con SOP que en pacientes eumenorreicas, no hirsutas o con anovulación de cualquier otro índole. Hasta en un 88% de las pacientes con hirsutismo y oligomenorrea, se ha demostrado una elevación de la Testosterona libre. Sin embargo, el hecho de que los niveles de SHGB estén disminuidos en las pacientes con SOP, tiende a enmascarar el grado de exceso de Testosterona cuando se miden las concentraciones totales de ésta. También se ha reportado una depuración anormal de Andrógenos en pacientes obesas.

El S-DHEA se deriva más comúnmente de la glándula suprarrenal y existe una pequeña actividad sulfonil transferasa en los tejidos periféricos para convertir DHEA a S-DHEA aunque se pueden observar concentraciones séricas elevadas en mujeres con SOP en un 50% a 70% de los casos (17). La etiología del exceso de Andrógenos adrenales en pacientes con SOP aún es desconocida aunque previamente se había observado que el exceso de Andrógenos adrenales en pacientes con SOP se debía a una hiperrespuesta adrenocortical a la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) sin un cambio en la sensibilidad adrenal a éste factor. Por su origen de producción, las concentraciones séricas de S-DHEA son un buen marcador de la hipersecreción andrógena adrenal, aunque algunas pacientes con tumores suprarrenales o con hiperplasia suprarrenal congénita pueden tener niveles normales de S-DHEA.

Algunas concentraciones pequeñas de S-DHEA pueden ser convertidas a Androstenediona y luego a Testosterona y posteriormente a Estrógenos tanto en tejidos periféricos (incluidos folículos pilosos y genitales externos) y en la glándula suprarrenal; entonces, el hirsutismo y la virilización observadas en hiperandrogenismo adrenal es causado por Androstenediona y Testosterona. La biosíntesis adrenocortical basada en la respuesta a ACTH parece estar íntimamente asociada a la efectividad en la captación de la glucosa en pacientes con SOP. Un factor común determinante tanto en la efectividad de la captación de

la glucosa como en el control de la producción de ella misma o en la captación y biosíntesis adrenocortical, puede estar alterado en pacientes con SOP (17).

La Dehidrotestosterona (DHT) es un potente andrógeno localizado en la piel. Por ésta razón, puede ser utilizado como un marcador de el metabolismo andrógeno periférico especialmente en la piel.

Las mujeres con SOP generalmente suelen tener niveles séricos normales de Estradiol en comparación con mujeres eumenorreicas normoovuladoras, aunque las estronas suelen estar típicamente elevadas. Los Estrógenos en la mujer con SOP derivan de pequeños folículos múltiples localizados en la periferia del ovario poliquístico y parcialmente de la aromatización periférica de Andrógenos a Estrógenos en los adipocitos. Todo lleva a pensar que el SOP es una entidad "repleta" de Estrógenos pero no un estado hiperestrogénico sí el reemplazo de Estrógenos no es requerido, aún en pacientes con amenorrea (18) .

HALLAZGOS ULTRASONOGRAFICOS

Ultrasonográficamente, un 80% de las pacientes con SOP tiene una apariencia clásica de múltiples folículos pequeños menores de 10 mm (2 a 8 mm) distribuidos en la periferia (al menos 8 a 10 en cada ovario) y un estroma aumentado relativamente secundario al número de folículos. El volumen ovárico también está aumentado. Aunque el patrón ovárico observado no es suficiente y no es necesario para realizar el diagnóstico de SOP, la morfología parece tener significancia fisiológica debido a que se asocia con una incidencia incrementada de irregularidades menstruales e hirsutismo.

FISIOPATOLOGIA

La resistencia a la insulina juega un papel importante en la fisiopatología del SOP desde que se reportó por primera vez ésta asociación en 1921 (7). La

insulina puede promover la secreción de andrógenos por los ovarios observándose una asociación anormal en un 50% a 70% de las pacientes con SOP, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (13, 17). La prevalencia de resistencia a la insulina es 2 a 5 veces más frecuente en pacientes con SOP que en pacientes normales (1). La resistencia a la acción de la insulina en pacientes con SOP generalmente se refiere a la deteriorada función de ésta hormona en el transporte de glucosa y la antilipólisis en los adipocitos en presencia una unión a la insulina normal (1).

Las pacientes con SOP tienen niveles séricos de LH incrementados así como la frecuencia de las pulsaciones y su amplitud en un 40 a 70% de mujeres con SOP (2). Las concentraciones séricas de FSH pueden estar normales o bajas en mujeres con SOP, dando como resultado una inversión en la relación normal FSH/LH (2:1) observada en pacientes eumenorreicas normoovuladoras (7). Algunas mujeres con SOP pueden tener también niveles séricos elevados de Prolactina sin una significancia conocida hasta ahorita.

Histológicamente en las pacientes con SOP se observa una corteza esclerosada y adelgazada que da la apariencia de una cápsula al examen grueso y se ha propuesto que este cambio forma una barrera impenetrable impidiendo la ovulación. Existen múltiples folículos preantrales y antrales de localización periférica. Estos folículos habitualmente se observan atrésicos, por consecuencia, el volumen del estroma se encuentra aumentado.

Fisiopatológicamente existen 3 hipótesis propuestas para explicar los hallazgos clínicos del SOP. Es importante mencionar que una hipótesis no excluye a la otra. Estas son:

La hipótesis ovárica establece que un defecto primario en la síntesis de esteroides sexuales o en su metabolismo, resulta en una producción ovárica exagerada de andrógenos y anovulación. Se ha establecido que mujeres con SOP

tienen niveles incrementados de 17 Hidroxi Progesterona y una respuesta ovárica aumentada de ésta hormona a la estimulación tanto de GnRH como de agonistas de GnRH o hCG. Esta respuesta incrementada sugiere que existe una alteración en la regulación de la función del citocromo P450c17alfa en los ovarios, aunque también puede estar presente en las suprarrenales. Esta disfunción puede ser intrínseca a las células de la Teca. Esta enzima lleva a cabo tanto la 17 hidroxilación como la 17,20 liasa (al aumentarse ésta actividad enzimática, se producen más Andrógenos) por fosforilación serina, la cual puede ser importante en el incremento de la producción androgénica tanto ovárica como adrenal sin presentar aumento en la ACTH o en otra actividad esteroideogénica; y si no se regula adecuadamente, puede ser una explicación potencial del SOP, además de que se relaciona patogenéticamente a la hiperglicemia por resistencia a la insulina (8).

La hipótesis de LH donde un defecto neuroendócrino primario condiciona una frecuencia exagerada en los pulsos y la amplitud de LH dando como consecuencia un hiperandrogenismo ovárico por una excesiva estimulación de LH a las células de la Teca (19) y es potencialmente exacerbada si existe un decremento en la estimulación de las células de la granulosa por FSH (por una hipofunción) y consecuentemente a anovulación por una producción anómala estrogénica (acíclica). La frecuencia incrementada de pulsos de LH en pacientes con SOP provee evidencia de un incremento en la frecuencia de pulsos de la Hormona Liberadora de Gonadotropinas (GnRH) y por ello sugiere la posibilidad de un defecto hipotalámico como causa primaria de SOP (6, 7). Este aumento en la frecuencia de pulsos de GnRH puede llevar a una secreción aumentada de LH mayor que una secreción de FSH produciendo una desensibilización parcial de la hipófisis.

La hipótesis de la Insulina dice que un defecto único en la acción de la Insulina desencadenando hiperinsulinemia, trae como consecuencia una secreción androgénica excesiva y anovulación. Las mujeres con resistencia a la insulina

severa e hiperinsulinemia característicamente, presentan hirsutismo y virilización. Desde 1983 se propuso la hipótesis de que la hiperinsulinemia severa causada por resistencia a la insulina, era causa de hiperandrogenismo ovárico (19). La relación causa-efecto entre hiperinsulinemia e hiperandrogenismo se ejemplifica en los casos como el Síndrome de acantosis nigricans, hiperandrogenismo y resistencia a la insulina. En muchos estudios la resistencia a la insulina es independiente y secundaria a la obesidad. La etiología de la resistencia a la insulina en el SOP no está completamente dilucidada. El músculo esquelético es profundamente resistente y otros tejidos como el hipotálamo, las suprarrenales y los ovarios permanecen sensibles al estímulo de la insulina.

Las mujeres con hiperandrogenismo tienen resistencia a la insulina tanto a nivel hepático como a nivel periférico, además de que presentan defectos a nivel de las células beta con una secreción disminuida de insulina para el monto de resistencia a la insulina en comparación con mujeres normales. Algunos estudios sugieren que las mujeres con SOP tienen un defecto postreceptor en la señalización de la insulina. Cerca del 50% de las pacientes con SOP cuentan con un defecto único en la señalización postreceptor de insulina, lo cual no se ve en pacientes con DMNID. La hiperinsulinemia observada en el SOP contribuye a aumentar los efectos androgénicos en varias maneras:

La insulina decremента la secreción de SHBG de los hepatocitos y por tanto se incrementa la fracción libre de Andrógenos disponible para su actividad biológica (2).

También inhibe la producción hepática de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1), éste factor regula la biodisponibilidad del factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1) aumentando su fracción libre biológicamente activa. El IGF-1 modula la acción enzimática de la 5alfa reductasa esencial para la conversión de Testosterona a Dihidrotestosterona (DHT) produciéndose así el hirsutismo (8).

Además, la insulina sinergiza la acción de LH para incrementar la secreción de Andrógenos de las células de la Teca. Se han observado cambios morfológicos ováricos (hipertecosis) sugerentes de que la hiperinsulinemia tiene efecto tanto en la morfología como en la función ovárica (1).

La insulina por sí sola estimula significativamente tanto la producción de Estrógenos como de Progesterona en las células de la granulosa tanto de ovarios normales como de ovarios poliquísticos (20).

Estudios in vivo han demostrado que la hiperinsulinemia incrementa la secreción de andrógenos de la glándula suprarrenal a través de la estimulación de la ACTH.

Los criterios clínicos que sugieren la presencia de resistencia a la insulina incluyen un IMC mayor de 27 kg/m², un índice cintura-cadera mayor de 0.85 o la presencia de acantosis nigricans. Los criterios bioquímicos que sugieren la presencia de resistencia a la insulina incluyen concentraciones séricas elevadas de insulina en ayuno, y un índice glucosa-insulina elevado.

En el ámbito de la infertilidad, ésta parece tener un origen multifactorial. Los niveles disminuidos constantes de FSH en las mujeres con SOP pueden ser la anormalidad principal que conduzca a un arresto en el desarrollo folicular. La hiperinsulinemia puede afectar adversamente la foliculogénesis y la ovulación por el incremento en la producción de andrógenos intraováricos por una alteración en la secreción gonadotrópica o por un aumento en la acción de la LH en la esteroidogénesis. Este último efecto puede resultar en niveles incrementados de AMPc dentro de los folículos antrales de tamaño mediano y de ese modo conducirlos a su diferenciación terminal (8).

TRATAMIENTO

Las mujeres con SOP acuden a consulta habitualmente por presentar hirsutismo, irregularidades menstruales y/o infertilidad. Para el tratamiento del hirsutismo existen muchas variantes, de las cuales la terapia estándar es la combinación de un estrógeno con una progestina (drospirenona o ciproterona) (11) más un antiandrógeno como la espironolactona a razón de 100 mg. diarios. Para aquellas pacientes con historia de infertilidad, el uso de citrato de clomifeno y la disminución de peso son la terapéutica estándar en pacientes con ésta sintomatología.

JUSTIFICACION

Se ha demostrado en estudios recientes que el tratamiento de la resistencia a la insulina en SOP mediante sensibilizadores a la insulina como el metformin puede reducir la secreción ovárica de andrógenos y reestablecer la periodicidad de los ciclos menstruales (8).

El metformin es un medicamento antihiperlipémico del tipo de las biguanidas, utilizado en el tratamiento de la DMNID en hiperglicemias donde la dieta por sí sola no es efectiva (21). A nivel molecular el metformin puede incrementar la actividad de la enzima proteincinasa activada por adenosin monofosfato. Se ha observado que el metformin parece suprimir el gasto hepático de glucosa potenciando la sensibilidad a la insulina inhibiendo la producción hepática de glucosa; disminuyendo la absorción intestinal de glucosa y aumentando la utilización periférica de glucosa en los tejidos a través de la insulina, además de presentar un efecto antilipolítico que disminuye las concentraciones de ácidos grasos reduciendo como consecuencia la gluconeogénesis (19).

El metformin no produce hipoglicemias y es rápidamente absorbido en el intestino delgado con niveles plasmáticos pico a las 2 horas post ingesta. Los

alimentos disminuyen la tasa de absorción y por consiguiente la concentración pico de metformin. Se excreta por la orina y su vida media es de aproximadamente 6 horas. La dosis adecuada de metformin es de 1500 mg. a 2550 mg. diarios (dosis máxima 850mg. 3 veces al día). Sus efectos secundarios más comunes son la diarrea, la náusea y el vómito, así como la flatulencia, indigestión y pesantez abdominal. Un efecto secundario muy raro y fatal en el 30% a 50% de los casos es la acidosis láctica (1 en 33 mil pacientes).

La disminución de los niveles de insulina posterior a la administración de metformin con las dosis antes descritas mínimo por un mes en mujeres con SOP, se correlaciona con un incremento en el IGFBP-1 y en una disminución en el índice IGF-1/IGFBP-1. Esto es importante porque el IGF-1 estimula la producción de andrógenos vía su receptor en las células de la Teca y su acción es regulada por el IGFBP-1, cuya síntesis es inhibida por la insulina. Entonces se ha visto que el metformin puede reducir los niveles plasmáticos de insulina e IGF-1 disponibles para los ovarios modificando el hiperandrogenismo observado en las mujeres con SOP (8).

Existen estudios de autores que han reportado otro mecanismo de acción del metformin en la disminución de niveles androgénicos se relaciona con una reducción en la estimulación de la citocromo P450c17alfa ovárica y en la 17 hidroxiprogesterona sérica, sin embargo esto antes mencionado aún esta en discusión pues otros autores no lo han confirmado (8).

Algunas revisiones han reportado que el metformin aunado al citrato de clomifeno es más efectivo que el citrato de clomifeno solo para la inducción de la ovulación en mujeres con SOP (19, 22). Las dosis más estudiadas con mejores respuesta son de 500 mg. de metformin 3 veces al día (1500 mg. diarios) u 850 mg. dos veces al día (1700 mg. diarios). Otros autores refieren no encontrar efecto en dosis mayores a 2000 mg. diarios en pacientes con SOP (19, 23). En aquellas mujeres adolescentes con SOP e índice de masa corporal menor a 25 kg/m², el

uso tanto de metformin como troglitazona es un abordaje efectivo para inducir la ovulación (24).

Aparentemente, el metformin mejora la respuesta ovárica a la FSH en mujeres con SOP en estudios donde se administró conjuntamente metformin con FSH recombinante disminuyendo significativamente el número de ciclos cancelados debido a un excesivo desarrollo folicular y pocos folículos mayores a 15 mm. de diámetro (23).

Si el objetivo es regular la ciclicidad menstrual, aparentemente la efectividad del metformin dependerá de la longitud del tratamiento ya que en algunos estudios se reportan solo un 25% de menstruaciones regulares en pacientes con SOP que estuvieron bajo tratamiento con metformin por un periodo de 3 meses, sin embargo, en aquellas pacientes con SOP que recibieron tratamiento con metformin, se reportan menstruaciones regulares en más del 50% de las pacientes. Algunos otros autores reportan el retorno a la regularidad menstrual en más del 90% de las pacientes con SOP que estuvieron bajo tratamiento con metformin por largo tiempo (23).

El uso del metformin en pacientes con SOP se asocia con una disminución en los índices de resistencia a la insulina y en los niveles séricos de Testosterona libre, Testosterona total, Androstenediona e IGF-1, lo cual puede ser beneficioso en el caso del tratamiento del hirsutismo en tratamientos prolongados (6 meses).

En el caso de pacientes con SOP y obesidad concomitante que presenten como síntoma pivote la infertilidad, está bien establecido que el sobrepeso y la obesidad son causas comunes de resistencia a la insulina (figura 1) (3). La infertilidad por anovulación se asocia claramente a IMC mayores a 25 kg/m², porque está bien establecido que los IMC entre 20 y 25 kg/m² son los óptimos para encontrar ciclos ovulatorios menstruales.

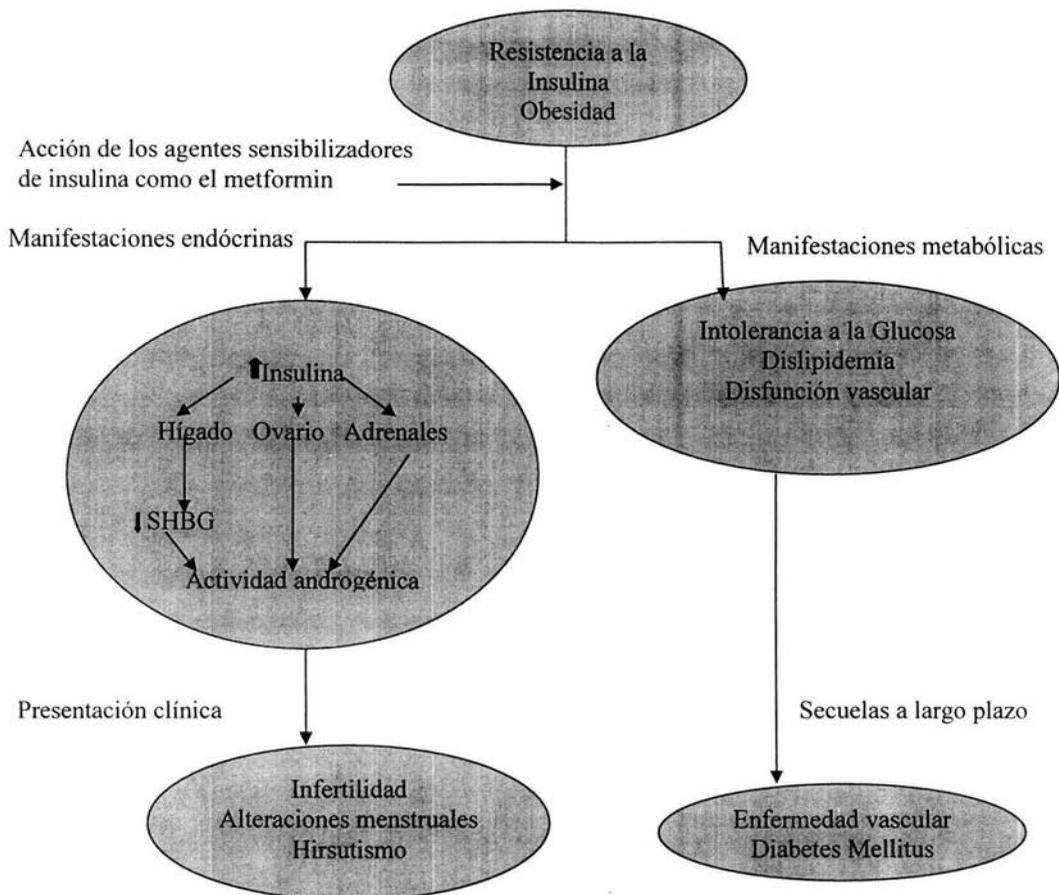


Figura 1: Rol de los agentes sensibilizantes a la insulina en el esquema descriptivo de las consecuencias secundarias a la resistencia a la insulina en mujeres con SOP (2003:<http://image.thelancet.com/extras/02art6157web.pdf>).

En muchos estudios se ha reportado por diferentes autores que en las mujeres obesas con SOP, la pérdida de peso se asocia a una disminución de la resistencia a la insulina y de los niveles séricos de testosterona llevando como consecuencia a ciclos ovulatorios regulares. La pérdida de peso en un rango del 7% al 10% del peso corporal es bastante efectiva (23).

La obesidad y el sobrepeso son los desórdenes nutricionales mas frecuentes en Estados Unidos afectando a más de la tercera parte de los adultos en ese país (25). Aproximadamente el 34% de la población adulta en Estados Unidos sufre de sobrepeso y otro 27% presenta obesidad (4). El uso de medicamentos para tratar la obesidad se encuentra aprobado en adultos que tengan un IMC mayor a 27 kg/m².

El uso del metformin, en conjunción con una dieta baja en calorías puede potenciar la pérdida de peso, la disminución en los niveles séricos de insulina, testosterona y leptina. Gokcel y cols. en el 2002 evaluaron en un ensayo clínico largo a 150 pacientes obesas donde se les administró al azar 10 mg. de sibutramina 2 veces al día, 120 mg. de orlistat 3 veces al día o metformin 850 mg. 2 veces al día. Después de 6 meses de tratamiento los 3 grupos tuvieron una reducción significativa en el IMC observándose en una 14% para el grupo de la sibutramina, un 9% para el grupo del orlistat y un 10% para el grupo del metformin (27). Tal parece que el metformin disminuye el aporte calórico mediante supresión del apetito independientemente de sus efectos secundarios.

La sibutramina es un medicamento indicado en el tratamiento de la obesidad exógena aprobado por la FDA dentro del grupo C. El efecto terapéutico de la sibutramina es a través de la inhibición potente de la recaptura de norepinefrina (en un 73%), serotonina (en un 54%) y de dopamina (en un 16%) en el cerebro (4, 28). Ejerce su actividad farmacológica predominantemente por medio de su metabolitos primario (M2) y secundario (M1) (29). No se les conoce ningún efecto anticolinérgico o antihistamínico. Actúa a través de un mecanismo dual potenciando la saciedad e incrementado el gasto de energía a través de la estimulación de la termogénesis (30).

La sibutramina se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal en un tiempo máximo de 1.2 horas posterior a su administración oral observándose concentraciones plasmáticas pico a las 3-4 horas. Al menos un 77% de la dosis

administrada oralmente es absorbida y aun no se determina con exactitud su biodisponibilidad absoluta. Se metaboliza vía hepática y se excreta en un 85% en orina y heces presentando un mayor porcentaje la vía urinaria (77%). La vida media de los metabolitos es de 14 horas para M1 y de 16 horas para M2 (28).

La pérdida de peso inducida por sibutramina y su mantenimiento del peso ideal conllevan a reducciones importantes en los factores de riesgo asociados con el Síndrome Metabólico. El tratamiento con sibutramina disminuye la grasa visceral, mejora los niveles séricos de lípidos, decrementa las determinaciones de hemoglobina glicosilada y las concentraciones séricas de ácido úrico (31). Es efectiva tanto en pacientes con DMNID como en pacientes no diabéticas que deseen perder peso.

Se ha establecido a través de múltiples estudios epidemiológicos observacionales una relación entre obesidad y riesgos de enfermedad cardiovascular, DMNID y en pacientes con SOP una mayor incidencia de resistencia a la insulina e infertilidad (28). Con la administración oral de sibutramina en estas pacientes de dosis entre 5 y 20 mg. una vez al día, se puede observar disminución del IMC, según algunos autores en un tiempo aproximado de 12 a 52 semanas (28). Se ha observado que aquellas pacientes que pierden al menos 4 libras en las primeras 4 semanas de tratamiento con sibutramina, obtendrán mejores resultados a largo plazo en la disminución de su IMC.

Otros estudios establecen que la sibutramina no afecta adversamente la glicemia y los perfiles séricos lipídicos, al contrario, la pérdida de peso inducida por sibutramina se acompaña de cambios benéficos en los lípidos séricos y disminución en los niveles de ácido úrico, similares a aquellos observados en pacientes con reducción de peso por algún otro método no farmacológico (26).

El uso de sibutramina esta indicado en el manejo de la obesidad incluyendo la pérdida de peso y el mantenimiento de del peso. Se debe utilizar en conjunto

con una dieta reducida en calorías. Se recomienda su uso en pacientes obesos con IMC mayores a 30 kg/m² o mayores a 27kg/m² en presencia de otros factores de riesgo como hipertensión arterial, DMNID o dislipidemias.

Entre sus efectos colaterales se encuentran con mayor frecuencia la cefalea, resequedad de la mucosa oral, insomnio, constipación, discinesia, y en menor frecuencia elevaciones de la tensión arterial y taquicardia. Los efectos cardiovasculares resultan de una interacción compleja de los efectos a nivel del sistema nervioso periférico y central (32). No debe utilizarse en conjunto con fármacos inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO) por su mecanismo de acción. No se han observado efectos adversos en la fertilidad en animales (28). Hasta la fecha, no se han reportado efectos secundarios a nivel cardiaco o a nivel de presión arterial pulmonar (33).

La dosis inicial recomendada de sibutramina es de 10 mg. administrada una sola vez al día con o sin las comidas. Si existe una inadecuada pérdida de peso, la dosis puede aumentarse a 15 mg. diarios después de 4 semanas de tratamiento e incluso llegar a 20 mg. diarios según algunos estudios observándose buenos resultados (disminución en el IMC hasta un 11% de su nivel basal en 18 meses de tratamiento) (5, 29).

La eficacia y la tolerabilidad de la sibutramina administrada una vez al día por 3 meses a 2 años ha sido demostrada en muchos estudios (30). La reducción total del peso corporal por efecto de la sibutramina puede deberse a una combinación en la reducción del porcentaje de grasa corporal por el efecto termogénico ya conocido de la sibutramina (34) y a una reducción en la masa muscular que aumenta la posibilidad de una acción simpático-mimética de la droga. Los niveles disminuidos en las concentraciones de triglicéridos, colesterol total, y ácido úrico pueden reflejar mejoría sustancial en la sensibilidad a la insulina (30, 35, 36). Otras revisiones han reportado que los metabolitos de la sibutramina pueden mejorar la captación de 2-deoxiglucosa sensible a insulina en

células musculares cultivadas, independientemente de los efectos como inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina (37).

En pacientes con DMNID esta establecido que la sibutramina puede ser un medicamento adyuvante al tratamiento con metformin para mejorar las condiciones metabólicas en este tipo de pacientes que estén en regímenes de disminución de peso (38).

OBJETIVO

Evaluar los efectos del tratamiento con sibutramina sobre el perfil androgénico y la resistencia a la insulina, en un grupo de mujeres con SOP y comparar los mismos con un grupo de mujeres con SOP y resistencia a la insulina bajo tratamiento con metformin.

HIPOTESIS

Hipótesis nula: la sibutramina es tan eficaz como el metformin para disminuir la resistencia a la insulina, así como el hiperandrogenismo observado en mujeres con diagnóstico de SOP.

Hipótesis alternativa: La sibutramina tiene mejor efecto que el metformin para disminuir la resistencia a la insulina, así como el hiperandrogenismo observado en mujeres con diagnóstico de SOP.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio experimental, longitudinal, analítico, prospectivo, de ensayo clínico realizado en el ámbito endocrinológico, donde se estudió la respuesta terapéutica comparativa entre dos fármacos específicos para el tratamiento de la resistencia a la insulina.

Se llevó a cabo en los Departamentos de Endocrinología y Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología.

Dentro de éste estudio piloto se calculó una muestra de 50 pacientes provenientes de la Consulta Externa de los Departamentos de Endocrinología y Esterilidad del Instituto Nacional de Perinatología que tuvieran el diagnóstico clínico y bioquímico de SOP, con signos de resistencia a la insulina tanto a la exploración física (acantosis nigricans) como de laboratorio (hiperinsulinemia) y con antecedentes de esterilidad secundaria al SOP.

Se descartaron previamente otras alteraciones endócrinas condicionantes de esterilidad, entre ellas:

- a) Hipotiroidismo.
- b) Hiperprolactinemia
- c) Síndrome de Cushing
- d) Hiperplasia Suprarrenal Congénita
- e) Diabetes Mellitus

En los criterios de inclusión se incluyen aquellas pacientes con:

- a) Pacientes entre 18 y 35 años de edad.
- b) Diagnóstico de SOP (anovulación crónica e hiperandrogenismo funcional ovárico).
- c) Resistencia a la insulina.
- d) Índice de masa corporal mayor o igual a 25 kg/m².
- e) Antecedente de infertilidad.
- f) Sin evidencia clínica o por laboratorio de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (intolerancia a los carbohidratos o Diabetes Mellitus).
- g) Sin antecedentes de estar recibiendo tratamiento previo con inductores de ovulación (citrato de clomifeno), anticonceptivos orales, antiandrógenos, anorexigénicos, que puedan alterar el curso clínico del estudio o que interfieran con el uso de los fármacos a estudiar.

h) Firma de consentimiento informado por escrito para participar en este estudio.

En los criterios de no inclusión se menciona:

Aquellas pacientes con embarazo presente.

En los criterios de exclusión se reportan:

a) Pacientes que deserten del estudio.

b) Pacientes que presenten alteración en las transaminasas séricas.

c) Pacientes que rehusen continuar con el estudio.

El estudio se revisó y se avaló por el comité de investigación y bioética del Instituto Nacional de Perinatología previo a su inicio. A todas las pacientes se les informó la naturaleza del estudio y una vez que aceptaron su participación, firmaron su consentimiento informado para ser incluidas dentro del estudio. Este estudio se condujo de acuerdo a las estipulaciones de la declaración de Helsinki de 1964, corregida de acuerdo a la 52ava. WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, October 2000.

Las pacientes se distribuyeron de manera aleatoria (cada paciente recibió en un sobre cerrado el número correspondiente previamente asignado por una persona ajena al estudio) para cada uno de los siguientes grupos:

Grupo 1: 20 pacientes que recibieron tratamiento con 15 mg. al día de sibutramina (Ectiva Altana de México) en una sola toma al día durante 12 semanas. Las pacientes no tendrán ninguna restricción en su ingesta calórica diaria.

Grupo 2: 20 pacientes que recibieron tratamiento con 850 mg. 3 veces al día de metformin (Ficonax Pisa de México) durante las 24 semanas de duración del estudio. Las pacientes no tendrán ninguna restricción en su ingesta calórica diaria.

Las dosis utilizadas tanto de sibutramina como de metformin, se determinaron en base a estudios previos en mujeres con SOP y resistencia a la insulina donde las dosis de metformin fueron similares a las utilizadas en otros grupos de pacientes con Síndrome de resistencia a la insulina, oscilando entre 500 mg. y 2550 mg. al día en dosis fraccionadas en dos o tres tomas diarias. No existen reportes sobre la utilización de sibutramina en mujeres con SOP, sin embargo si existen en mujeres con obesidad y resistencia a la insulina donde las dosis utilizadas oscilan entre 10 mg. y hasta 20 mg. diarios en dos tomas (27).

Con los datos expuestos anteriormente, las dosis en nuestro estudio se encuentran dentro de los márgenes establecidos (15 mg. diarios de sibutramina y 2550 mg. diarios de metformin) en la literatura.

Una vez hecha la distribución de las pacientes y previo al inicio del tratamiento se realizó una historia clínica completa que incluyó los siguientes datos:

- a) Edad.
- b) Peso.
- c) Talla.
- d) IMC.
- e) Relación cintura cadera.
- f) Antecedentes heredo familiares y personales patológicos.

También se realizaron los exámenes bioquímicos basales de la siguiente forma: Posterior a un ayuno nocturno de 12 horas se determinaron las concentraciones séricas basales, mediante un método radioinmunométrico (IRMA), por duplicado de las siguientes hormonas:

- a) Hormona Luteinizante (LH).
- b) Hormona Folículo Estimulante (FSH).
- c) Estradiol (E2).
- d) Cortisol (F).

- e) Sulfato de Dehidroepiandrosterona (S-DHEA).
- f) 17 Alfa Hidroxiprogesterona (17AOHP).
- g) Testosterona Libre (TL).
- h) Insulina.
- i) Androstenediona (A).
- j) Triyodotironina total (T3t).
- k) Tiroxina libre (T4l).
- l) Tirotropina (TSH).
- m) Progesterona (P).
- n) Prolactina (PRL).

Durante los días 3 al 5 del ciclo menstrual se realizaron las mediciones de las primeras 12 hormonas antes señaladas, y entre los días 18 y 22 del mismo ciclo menstrual se determinaron las mediciones de Progesterona y de Prolactina.

De la misma forma, se determinaron las concentraciones séricas basales de glucosa, colesterol total (CT), triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), hemoglobina glicosilada (HbA1C), y leptina, así como pruebas de funcionamiento hepático que incluyeron aspartato amino transferasa (AST), alanino amino transferasa (ALT) y fosfatasa alcalina (FA). Se administró una carga oral de 75 gr. de glucosa anhidra diluida en 200 ml. de agua, que la paciente ingirió en un periodo de tiempo no mayor a 5 minutos y posteriormente se tomaron muestras séricas no heparinizadas de 3 ml. cada una a los 30, a los 60, a los 90 y a los 120 minutos. En cada una de éstas tomas se determinaron las concentraciones séricas de glucosa e insulina, las cuales fueron utilizadas para la medición del área bajo la curva (ABC) de ambos parámetros ya mencionados calculándose además el índice de glucosa – insulina basal (G/I) así como el índice de sensibilidad basal a la insulina (QUICKI) mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Índice QUICKI} = \frac{1}{(\log \text{Ins}0) + (\log \text{Gluc}0)}$$

Donde Ins 0 = Concentración basal de insulina.

Gluc 0= Concentración basal de glucosa.

La evaluación del HOMA (modelo de homeostasis) se constató al multiplicar la glucosa de ayuno por la insulina de ayuno dividiendo el resultado entre 22.5 (constante).

Todos los datos clínicos y laboratoriales de cada una de las pacientes incluidas en éste estudio se colectaron en su hoja determinada.

Al finalizar el tercero y el sexto mes de tratamiento se realizaron de nueva cuenta las mismas determinaciones séricas, con excepción del perfil tiroideo, PRL, S-DHEA, 17AHP y F.

Las pacientes se revisaron en la consulta externa del servicio de Endocrinología al momento de su admisión, en donde se les practicó una historia clínica completa, se instruyó a las pacientes sobre el plan de tratamiento a seguir y se entregó el medicamento que deberían ingerir hasta su siguiente consulta.

El régimen de alimentación de cada una de las pacientes (grupo 1 y grupo 2) no fue manipulado, con la finalidad de evitar cambios importantes de incremento o disminución en el peso corporal y evitar sesgos en cuanto a la apreciación de los resultados obtenidos durante y al final del estudio.

Se dió cita a las pacientes al inicio del segundo mes de tratamiento en donde se evaluó la respuesta clínica al tratamiento (disminución de hirsutismo y acné así como la regularización de la ciclicidad menstrual), se interrogaron datos sobre efectos colaterales posibles y se llevó a cabo el conteo de tabletas para

evaluar el apego al tratamiento, entregándose nuevamente la cantidad necesaria para el tratamiento establecido, suficiente hasta su próxima consulta. Al final del tercer mes se efectuaron nuevas determinaciones séricas de los marcadores bioquímicos ya descritos. En el cuarto mes de tratamiento se realizó una nueva revisión en la consulta externa de Endocrinología en forma similar al segundo mes. Finalmente en el sexto y último mes de tratamiento, las pacientes se evaluaron clínicamente y se les realizó nueva determinación sérica de los marcadores bioquímicos ya señalados con anterioridad en el tercer mes del estudio.

Las pacientes que resultaron embarazadas, causaron baja del estudio inmediatamente y siguieron su control de embarazo en el Departamento de Obstetricia y en el de Endocrinología, considerándose a estas pacientes al momento del análisis final como pacientes con un tipo de respuesta favorable al tratamiento.

Las pacientes que presentaron efectos colaterales indeseables (asociados al tratamiento tanto con metformin como con sibutramina), tales como náusea, vómito, diarrea, distensión abdominal severa o elevación de las transaminasas séricas; que les impidió continuar con el tratamiento así como las pacientes que abandonaron el mismo voluntariamente, fueron excluidas del estudio; sin embargo, si se tomaron en consideración para el análisis final.

Al terminar el estudio se tomó como respuesta positiva al tratamiento a aquellos cambios significativos en los parámetros clínicos y bioquímicos de resistencia y sensibilidad a la insulina, así como en los datos clínicos y el perfil androgénico de las pacientes durante y al final del estudio en relación a los datos obtenidos al inicio del mismo dentro de los dos grupos.

VARIABLES EN ESTUDIO:

a) Variables dependientes:

- Hiperinsulinismo endógeno (insulina basal sérica mayor o igual a 17 uUI/mL., o ABC de insulina durante la CTOG de 120 minutos mayor o igual a 386 uUI/mL., que corresponden al promedio \pm 3 DE de lo normal).
- Sensibilidad a la Insulina (Índice de insulina/glucosa < 4.5).
- Anovulación crónica.
- HOMA > 26.84 – 52.72.

b) Variables Independientes:

- Tipo de tratamiento (sibutramina y metformin).

Plan de análisis: Se obtuvo el promedio \pm DE para cada uno de los datos clínicos así como de los parámetros bioquímicos basales. Las diferencias inter e intragrupos se analizaron por medio de la prueba de T de Student para muestras independientes pareadas y no pareadas, respectivamente. El ABC de insulina y glucosa se calculó a través del método descrito por Tai, la evaluación del modelo de homeostasis se obtuvo al multiplicar la glucosa de ayuno por la insulina de ayuno y el resultado se dividió entre una constante (22.5). El índice de sensibilidad a la insulina se obtuvo a través del índice QUICKI: $(1/[\log(I0)+\log(G0)])$.

Todas las pacientes se analizaron dentro del grupo al cual se asignaron desde un inicio. Se evaluó el porcentaje de apego al tratamiento así como el número de pérdidas en cada grupo. Si las pérdidas son pocas e iguales en ambos grupos, se evaluará la diferencia de proporciones de presentación de los resultados con cada medicamento a través de la prueba exacta de Fisher.

RESULTADOS

Inicialmente se analizaron las variables corporales de las pacientes de ambos grupos de tratamiento, principalmente para distinguir alguna posible

diferencia producto de la aleatorización y no precisamente del tratamiento, que a la larga fuera factible de presentar interpretaciones erróneas posterior al tratamiento.

Se analizó la evolución de los siguientes parámetros clínicos a lo largo del tratamiento para ambos grupos (peso, del IMC, índice Ferriman – Gallway y acantosis nigricans). Además de analizar los parámetros clínicos, también se analizaron los parámetros bioquímicos incluyendo el perfil androgénico, el perfil hepático, índice glucosa/insulina, HOMA y QUICKI en los dos grupos establecidos.

Mediante la T de Student no pareada para análisis entre grupos y a través de la T de Student pareada para efectos a lo largo del tiempo, se compararon las variables numéricas o en escala intervalar. Las variables en escala nominal o categórica se analizaron a través de la prueba exacta de Fisher. Una $p < 0.05$ se consideró como significativa.

Una vez realizada la selección de pacientes de acuerdo a los criterios de exclusión e inclusión, se obtuvieron 25 pacientes para el grupo de sibutramina y 20 pacientes para el grupo de metformin. 2 pacientes bajo el tratamiento con metformin resultaron embarazadas por lo que no fue posible completar su seguimiento.

Aún no se cuenta con todos los datos de las pacientes en el grupo de sibutramina, por lo que se omitirán sus resultados en el presente preliminar ya que se realizará el análisis estadístico en éste grupo una vez que se tengan todos los resultados de cada paciente incluida en dicho grupo.

Dentro del grupo de pacientes bajo tratamiento con metformin se observaron variables corporales muy similares entre ellas observándose algunas modificaciones a lo largo del tratamiento en algunas de ellas (Tabla 1).

Variable	Inicio			3 meses			6 meses		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Edad (años)	18	29.1	3.89						
Talla (m)	18	1.56	4.2						
Peso (kg)	18	83.5	16.32	18	81.7	16.9	18	80.5	16.54
IMC	18	34.3	7.04	18	33.5	7.32	18	33	7.18
Rel C-C	18	0.89	0.055	18	0.88	0.051	18	0.88	0.075
Indice F-G	18	16.3	3.8	18	13.1 *	3.70	18	11.1**	3.43

Tabla 1: variables morfométricas de las pacientes del grupo de metformin durante el tratamiento. DE: desviación estándar; IMC: índice de masa corporal; Rel C-C: relación cintura cadera; Índice F-G: índice Ferriman-Gallway. * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ respecto al inicio del tratamiento.

Dentro del grupo de pacientes bajo tratamiento con metformin, se observó un peso promedio promedio al inicio del tratamiento de 83.5 kg con una tendencia a disminuir a lo largo del tratamiento en aprox. 3 kg como media para todas las pacientes. De igual manera se presenta una condición similar con el IMC, sin embargo no presenta esta disminución en el índice cintura – cadera (Tabla 1).

Cabe mencionar como otra condición clínica a la presencia de acantosis nigricans presente en el 75 % de las pacientes (13), cuya proporción fue disminuyendo significativamente a lo largo del tratamiento en este grupo de pacientes encontrándose una diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses ($p < 0.01$) y a los 6 meses ($p < 0.05$).

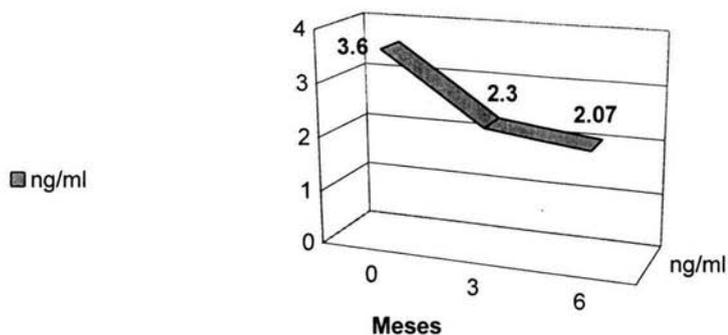
En cuanto a la clasificación de hirsutismo en valores de la escala de Ferriman – Gallway, se observa una disminución significativa ($P < 0.05$) del puntaje a lo largo del tratamiento (Tabla 1).

Variable	Inicio			3 meses			6 meses		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
Test (pg/ml)	18	2.67	1.38	18	1.9	1.085	18	1.8	1.24
Andros (ng/ml)	18	3.61	0.74	18	2.32 *	0.62	18	2.07**	0.61
SDHEA (ug/ml)	18	190.9	79.1	18	187.92	80.98	13	184.76	78.1
17OHP4 (ng/ml)	18	1.59	0.57	18	1.58	0.63	13	1.8	0.87
Insulina (uUI/ml)	18	31.18	6.5	18	16.4	8.1	18	11.03	5.8
AUC Ins	18	15820.4	8362.6	18	15478.6	8580.6	18	14675.6	7193.4
Gluc	18	93.4	12.2	18	89.1	9.32	18	88.7	8.98
AUC Gluc	18	17337	3040.7	18	17037	3180.2	18	17440.8	2901.1

Tabla 2: Variables de andrógenos, insulina y glucosa de las pacientes del grupo de metformin durante el estudio. DE: desviación estándar; Test: testosterona (valor de ref. <2.6); Andro: androstenediona (valor de ref. <2.7); SDHEA: sulfato de dehidroepinandrosterona (valor de ref. 35 – 430); 17OHP4: 17 hidroxiprogesterona (valor de ref. <4); Ins: insulina (valor de ref. <16.5); Gluc: glucosa (valor de ref. 70 – 110); AUC: área bajo la curva. *P<0.05; **P<0.01 con respecto al valor inicial.

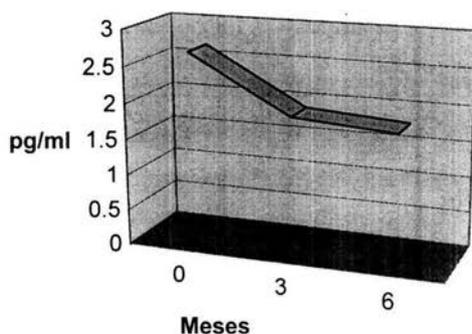
Es importante hacer notar la disminución estadísticamente significativa en los niveles séricos de androstenediona (Gráfica 1) y testosterona (Gráfica 2) así como en los niveles de insulina a lo largo del estudio (p<0.05).

Disminución en los niveles séricos de Androstenediona en pacientes con metformin y SOP



Gráfica 1: Disminución en los niveles séricos de Androstenediona en pacientes del grupo de metformin a lo largo del tratamiento.

Disminución en los niveles séricos de Testosterona en pacientes con metformin y SOP



Gráfica 2: Disminución en los niveles séricos de Testosterona en pacientes del grupo de metformin a lo largo del tratamiento.

El análisis de las áreas bajo la curva tanto de insulina como de glucosa en el grupo de pacientes bajo tratamiento con metformin no mostraron diferencia

estadísticamente significativa, sin embargo los valores de insulina tuvieron cierta tendencia a ser mayores sobre todo en el valor inicial (Tabla 2).

Variable	Inicio			3 meses			6 meses		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
TGP (UI/L)	18	26	10.6	18	27	7.5	18	24.3	8.4
TGO (UI/L)	18	21.7	8	18	23.9	9.3	18	23.1	7.1
FA (UI/L)	18	82.1	23.3	18	86.8	32.1	18	83.4	35.1

Tabla 3: Perfil de función hepática de las pacientes durante el tratamiento con metformin. DE: desviación estándar; TGP: transaminasa glutámico pirúvica (valor de ref. 0 – 41); TGO: transaminasa glutámico oxalacética (valor de ref. 0 – 37); FA: fosfatasa alcalina (Valor de ref. 35 – 104).

En la tabla 3 se esquematizan las pruebas de funcionamiento hepático, donde no se observan alteraciones en los niveles séricos de dichas pruebas en las pacientes en el grupo de metformin a lo largo del estudio.

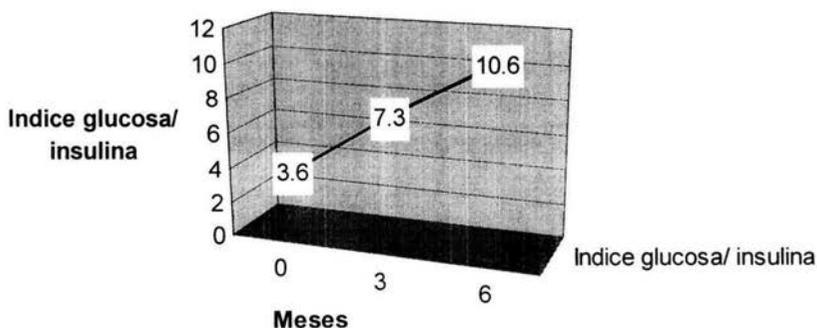
Para el análisis de los resultados de insulina y glucosa basal antes de cada prueba de estimulación de glucosa, se utilizaron los índices de glucosa/insulina, HOMA y QUICKI sin encontrar diferencias significativas dentro del grupo de pacientes de metformin durante el tiempo de estudio (Tabla 4).

Variable	Inicio			3 meses			6 meses		
	N	Media	DE	N	Media	DE	N	Media	DE
QUICKI	18	0.29	0.004	18	0.32	0.042	18	0.33	0.05
Índice G/I	18	3.6	0.59	18	7.3*	4.48	18	10.6**	5.78
HOMA	18	7.2	2.26	18	3.6	1.95	18	2.4	1.39

Tabla 4: Variables de Índices de insulina y glucosa de las pacientes del grupo de metformin durante el estudio. DE: desviación estándar; Índice G/I: índice glucosa/insulina (valor de referencia <4.5); QUICKI (valor de ref. 0.382 ± 0.007 para no obesos, 0.331 ± 0.01 para obesos); HOMA (valor de ref. 39.78 ± 12.94); * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ con respecto al valor inicial.

Es importante hacer notar como el índice glucosa – insulina tiende a normalizarse a lo largo del tratamiento con metformin en este grupo de pacientes con una diferencia estadísticamente significativa ($P < 0.05$) como lo demuestra la gráfica 3.

Aumento gradual del Índice glucosa/insulina en el grupo de pacientes con SOP y metformin



Gráfica 3: Aumento gradual del índice glucosa/insulina en pacientes del grupo de metformin a lo largo del estudio.

Dentro de los efectos secundarios encontrados en las pacientes bajo tratamiento con metformin, se presentaron náusea en 8 pacientes (50%), vómito en 4 pacientes (23%) y diarrea en 4 pacientes (23%).

2 pacientes del grupo en cuestión presentaron embarazo durante el tratamiento por lo que lo descontinuaron y salieron del estudio.

DISCUSION

Por sus efectos primarios en el incremento periférico de la captación de glucosa en respuesta a la insulina a nivel post-receptor, aunado a una disminución en la producción hepática de glucosa, además de disminuir la lipólisis periférica y mejorar la sensibilidad del músculo a la insulina, se considera al metformin como un fármaco de primera línea en el tratamiento de la resistencia a la insulina. Habiéndose establecido un origen del SOP en la resistencia a la insulina desde los 80's (39), actualmente se considera al metformin como un medicamento de primera elección en el tratamiento de SOP.

Al igual que en diversos estudios reportados en la literatura, en nuestro estudio se encontró que el metformin es un fármaco adecuado tanto para disminuir los niveles séricos de andrógenos como para disminuir los niveles de resistencia a la insulina presentados en pacientes con SOP, como lo demuestran los reportes en los niveles séricos de testosterona y de androstenediona, así como la mejoría sustancial en el índice glucosa/insulina a lo largo del tratamiento. A pesar de los efectos colaterales que presenta el uso del metformin (náusea, vómito, diarrea, intolerancia gástrica), en nuestra estudio no se registró un abandono del tratamiento por este factor, sin embargo está descrito que debido a la intolerancia al medicamento existe un alto índice de abandono al tratamiento por lo que es conveniente buscar un fármaco alternativo que pueda ofrecer los mismos efectos terapéuticos del metformin sin sus efectos colaterales.

Dentro de la literatura médica, se encuentran reportes de que el uso de sibutramina en pacientes obesas es efectivo en la reducción del IMC, así como también en los niveles séricos lipídicos y una mejoría en el índice glucosa/insulina aumentando la sensibilidad a la insulina periférica tal como lo describe Tambascia et Al en el 2003 (35).

Al hablar de SOP, se aborda el tema de resistencia a la insulina; una vez habiéndose demostrado la utilidad del uso de sibutramina en pacientes que presentan dicha resistencia, aún en ausencia de obesidad (35), es comprensible extrapolar su uso en este tipo de pacientes como una opción terapéutica para disminuir los niveles de resistencia a la insulina además de el arsenal farmacéutico ya existente.

Este protocolo es un estudio piloto donde el presente trabajo es un reporte preliminar en el cual se busca analizar la efectividad terapéutica en pacientes con SOP y sibutramina en comparación con un grupo testigo como es el metformin. Actualmente solo se tiene el reporte del grupo testigo, sin embargo el protocolo sigue su curso y una vez que culmine la fase de investigación en fecha próxima se tendrá la información completa y detallada para ser reportada al finalizar el protocolo.

BIBLIOGRAFIA

1. Azziz R: Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;80(2):252-254.
2. Lewis V: Polycystic Ovary Syndrome: A Diagnostic Challenge. *Obstet Gynecol Clin* 2001;28(1):425-438.
3. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Norman J, Sattar N: Descriptive review of the evidence for the use of metformin in polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2003
<http://image.thelancet.com/extras/02art6157web.pdf>
4. Yanovsky SZ, Yanovsky JA: Drug Therapy in obesity. *N Engl J Med* 2002;346(8):591-602.
5. Mc Nulty SJ, Ur E, Williams G: A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 Diabetic Patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-131.
6. Taylor AE: Polycystic Ovary Syndrome. *Endocrin Metab Clin North Am* 1998;27(4):877-897.
7. Dunaif A: Insulin Resistance and the Polycystic Ovary Syndrome: Mechanism and implications for Pathogenesis. *Endocrine Reviews* 1997;18(6):774-800.
8. Nardo LG, Rai R: Metformin therapy in the management of polycystic ovary syndrome: endocrine, metabolic and reproductive effects. *Gynecol Endocrinol* 2001;15:373-380.
9. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S: Developmental origin of polycystic ovary syndrome—a hypothesis. *J Endocrin* 2002;174:1-5.

10. Wild RA: Polycystic ovary syndrome: A risk for coronary artery disease? *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:35-43.
11. Armstrong VL, Wiggam MI, Ennis BS, Traub AI, Atkinson AB, Bell PM: Insuline action and insulin secretion in polycystic ovary syndrome treated with ethinyl oestradiol/cyproterone acetate. *Q J Med* 2001;94:31-37.
12. Sattar N, Hopkinson ZE, Greer IA: Insulin-sensitising agents in polycystic-ovary syndrome. *Lancet* 1998;351(9099):305-307.
13. Mather K, Verma S, Corenblum B, Anderson TJ: Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1851-1856.
14. Legro RS, Kunesman AR, Dunaif A: Prevalence and predictors of dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Med* 2001;111(8):607-613.
15. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM, Greer IA, Sattar N: Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:569-574.
16. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace AM Greer IA, Sattar N: Ovarian function and metabolic factors in women with oligomenorrhea treated with metformin in a randomized double blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(2):569-574.
17. Farah-Eways L, Reyna R, Knochenhauer ES, Bartolucci AA, Azziz R: Glucose action and adrenocortical biosynthesis in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):120-125.

18. Menocal-Tobías G, Tlapanco-Barba R, De la Jara-Díaz J, Ortega-González C, Crespo-Flores G, Gaviño-Gaviño F: Hiperandrogenismo Funcional Ovárico. *Revista de Perinatología* 2003;18(4):2-8.
19. Barbieri RL: Metformin for the treatment of polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:785-93.
20. Willis D, Mason H, Gilling-Smith C, Franks S: Modulation by insulin of Follicle-Stimulating Hormone and Luteinizing Hormone actions in Human Granulosa Cells of normal and polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:302-309.
21. Baillargeon JP, Luorno MJ, Nestler JE: Comparison of metformin and thiazolidinediones in the management of polycystic ovary syndrome. *Curr Opin Endocrin Diabetes* 2002;9:303-311.
22. Genazzani A, Battaglia C, Malavasi B, Strucchi C, Tortolani F, Gamba O: Metformin administration modulates and restores luteinizing hormone spontaneous episodic secretion and ovarian function in nonobese patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):114-119.
23. Haas DA, Carr BR, Attia GR: Effects of metformin on body mass index, menstrual cyclicity, and ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2003;79(3):469-481.
24. Ibáñez L, Valls C, Ferrer A, Marcos MV, Rodríguez-Hierro F, De Zegher F: Sensitization to insulin induces ovulation in nonobese adolescents with anovulatory hiperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3595-3598.

25. Stevenson JH, Trojian T, Jackson EA: Does long-term use of sibutramine (Meridia) result in continued weight loss in short-term responders? *J Fam Pract* 2001;1084-1085.
26. Rosa Maciel GA, Soares Junior JM, Alves da Motta LA, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat ED: Non obese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin. *Fertil Steril* 2004;81(2):355-360.
27. Gokcel A, Gumurdulu Y, Karakose H, Melek Ertorerer E, Tanaci N, Bascil Tutuncu N: Evaluation of the safety and efficacy of sibutramine, orlistat and metformin in the treatment of obesity. *Diabetes Obes Metab* 2002;4:49-55.
28. Mosby: Sibutramine Hydrochloride. 2004 <http://www.mosby.com>
29. Nisoli E, Carruba MO: An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obesity Reviews* 2000;1(2):127.
30. Wirth A, Krause J: Long-term weight loss with sibutramine: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1331-1339.
31. Krejs GJ: Metabolic benefits associated with sibutramine therapy. *Int J Obes* 2002;26(Suppl 4):S34-S37.
32. Birkenfeld AL, Schroeder C, Boschmann M, Tank J, Franke G, Luft FC, Biaggioni I, Sharma AM, Jordan J: Paradoxical effect of sibutramine on autonomic cardiovascular regulation. *Circulation* 2002;106:2459-2465.

33. Guven A, Koksall N, Cetinkaya A, Sokmen G, Ozdemir R: Effectos of the sibutramine therapy on pulmonary artery pressure in obese patients. *Diab Obes Metab* 2004;6(1):50-55.
34. Walsh KM, Leen E, Lean ME: The effect of sibutramine on resting energy expenditure and adrenaline-induced thermogenesis in obese females. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23(10):1009-1015.
35. Tambascia MA, Geloneze B, Repetto EM, Geloneze SR, Picolo M, Magro DO: Sibutramine enhances insulin sensitivity ameliorating metabolic parameters in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Diab Obes Metab* 2003;5(5):338-344.
36. Fujioka K, Seaton B, Rowe E, Jelinek A, Raskin P, Lebovitz HE, Weinstein SP: Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2000;2(3):175-176.
37. Bailey CJ, Turner SL, Bates SH, Jones RB: Sibutramine metabolites increase glucose transport by cultured rat muscle cells. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25(4):478-485.
38. Mc Nulty S, Ur E, Williams G: A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003;26:125-131.
39. Hirsch J, Mackintosh RM, Aronne LJ: The effects of drugs used to treat obesity on the Autonomic Nervous System. *Obesity Research* 2000;8(3):227-233.

40. Mc Mahon F, Fujioka K, Singh B, Mendel C, Rowe E, Rolston K, Johnson F, Mooradian A: Efficacy and safety of sibutramine in obese white and African American patients with hypertension: A 1-year double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2185-2191.
41. Penn M, Goldstein D: Pharmacotherapy of obesity in the near term. *Curr Opin Endocrin Diabetes* 2003;10(5):311-316.
42. Tong P, Lee Z, See M, Chow C, So W, Chan W, Woo J, Chan J: The heterogeneous response of insulin sensitivity to weight reduction in obese subjects with or without type 2 Diabetes. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A557-A-558.
43. Bloombarde ZT: Prevention of Obesity and Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(11):3172-3178.
44. Norris S, Zhang X, Avenell A, Gregg E, Schmid C, Lau J: Efficacy of pharmacotherapy for weight loss for adults with type 2 Diabetes Mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes* 2003;52(Suppl 1):A557.
45. Mc Laughlin T, Abbasi F, Lamendola C, Kim HS, Reaven GM: Metabolic changes following sibutramine-assisted weight loss in obese individuals: role of plasma free fatty acids in the insuline resistance of obesity. *Metabolism* 2001;50(7):819-24.
46. Lieberman J: Effectiveness of sibutramine. *J Fam Pract* 2002;51(10):863-867.
47. Hundal RS, Inzucchi SE: Metformin: News Understandings, New Uses. *Drugs* 2003;63(18):1879-2003.

48. Cvijovic G, Micic D, Macut D, Sumarac M, Glisic B, Ignjatovic S, Kendereski A, Zoric S: Lipid parameters and its relation to obesity in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2003;27(12):1597.
49. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003;26(3):933-939.
50. Hansen BC: The metabolic Syndrome X: *Ann N Y Acad Sci* 1999;892:1-24.
51. Sharpless JL: Polycystic Ovary Syndrome and the Metabolic Syndrome: *Clin Diab* 2003;21(4):154-161.
52. Mc Auley KA, Williams SM, Mann JL, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Temple LA, Duncan AW: Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001;24:460-464.
53. Hock DL, Seifer DB: New treatments of hyperandrogenism and hirsutism. *Obstet Gynecol Clin* 2000;27(3):345-354.
54. Azziz R, Sánchez LA, Knochenhauer ES, Morán C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR: Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:453-462.
55. Wild RA: Long-Term health consequences of PCOS. *Hum Reprod Update* 2002;8(3):231-241.
56. Steinger HO, Baron AD: Vascular function, insulin resistance and fatty acids. *Diabetologia* 2002;45:623-634.

57. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM: Sex steroid Hormones, Upper Body Obesity, and Insulin Resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4522-4527.
58. Bloomgarden ZT: American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes Care* 2003;26(4):1297-1303.
59. Kaur H, Hyder M, Poston WSC: Childhood overweight: An expanding problem. *Treat Endocrinol* 2003;2(6):375-388.
60. The Rotterdam ESHRE/ASRM sponsored PCOS Consensus Workshop Group: Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004;81(1):19-25.

Carta de consentimiento informado del paciente sobre su
participación en el estudio:

“EFECTO DE LA SIBUTRAMINA SOBRE LOS NIVELES SERICOS DE
ANDROGENOS EN PACIENTES CON SINDROME DE OVARIOS
POLIQUISTICOS. ESTUDIO COMPARATIVO CON METFORMIN. ESTUDIO
PILOTO”

Le estamos invitando a participar en este proyecto de investigación, en el cual se busca comparar el efecto terapéutico de dos medicamentos ampliamente conocidos y de uso rutinario, **la Sibutramina y la Metformina**, sobre la resistencia a la insulina, que es una alteración que a menudo se presenta en mujeres que como usted tienen Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP).

Recientemente se ha documentado el papel importante que la resistencia a la insulina tiene en el SOP y que la gran mayoría de las veces es la causa del exceso de andrógenos (u hormonas masculinas) circulantes que a su vez serán los causantes de algunos de los datos clínicos que usted presenta, tales como vello facial y corporal excesivo (hirsutismo), irregularidades menstruales y obesidad; asimismo, la resistencia a la insulina por sí sola es la causante de los cambios en la coloración de la piel, así como de la textura rugosa de la misma, en algunas zonas de su cuerpo tales como el cuello, los pliegues axilares, inguinales, abdominales y submamaros, siendo conocida esta alteración como *acantosis nigricans*.

De igual manera, la resistencia a la insulina puede condicionar diabetes mellitus, o bien, asociarse con riesgo cardiovascular (enfermedades del corazón) aumentado. Es por ello que en la actualidad, gran parte del tratamiento de las mujeres con SOP está encaminado a corregir ese estado de resistencia a la insulina, mediante el uso de éstos fármacos conocidos como “sensibilizadores” a los efectos de la insulina producida en el páncreas.

BENEFICIOS. Dado que Usted tiene el diagnóstico de Síndrome de Ovarios Poliquísticos, consideramos que puede ser incluida como paciente en este estudio en el cual sería manejada en alguno de los dos grupos de tratamiento. Este hecho le permitiría a Usted beneficiarse al disminuir parte de los síntomas y signos asociados a su padecimiento, con lo que el riesgo anteriormente mencionado, disminuiría también. Un probable efecto benéfico secundario sería la posibilidad de lograr el restablecimiento de sus ciclos menstruales, con la probabilidad de que estos fueran ciclos ovulatorios y poder lograr así un embarazo, en caso de no existir alguna otra causa que lo impidiera.

Los responsables de éste estudio son Médicos Especialistas en las ramas de Endocrinología y Ginecología del Instituto Nacional de Perinatología y del

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición, los cuales intentan evaluar si la respuesta terapéutica a estos dos medicamentos es igual, o existen diferencias importantes que coloquen a alguno de los dos fármacos como el idóneo para el manejo de la resistencia a la insulina en mujeres con SOP.

Cabe mencionar que este estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Bioética del Instituto Nacional de Perinatología y que los recursos financieros para la realización del mismo, fueron proporcionados por ambas Instituciones de Salud, mientras que sibutramina fué proporcionada por Altana Pharma, S.A. de C.V., la metformina fue proporcionada por Laboratorios Pisa de México, S.A. de C.V.

La participación de Usted en este estudio es **absolutamente voluntaria** y, en el caso de que no acepte participar, la atención que normalmente Usted recibe en este Hospital no se verá afectada por este hecho. Asimismo, Usted puede retirarse del estudio en cualquier momento, si así lo deseará, sin que esto altere de igual manera su atención hospitalaria.

Dado que se trata de un proyecto de investigación, los gastos que se generen por concepto de consultas médicas en el servicio de Endocrinología y los exámenes de laboratorio relacionados con este proyecto, serán cubiertos en su totalidad por las Instituciones participantes, durante el tiempo que dure el estudio, en tanto que el medicamento que se le suministre será aportado por el Laboratorio mencionado, desde el inicio del estudio y hasta su culminación, de tal manera que usted no realizará gasto alguno por estos conceptos.

El estudio tendrá una duración aproximada de un año, tomando en consideración el tiempo que lleve reunir a todas las pacientes participantes, el tiempo de tratamiento y, finalmente el tiempo para el análisis de los datos clínicos y de laboratorio; sin embargo, su participación en el estudio será sólo de 6 meses.

Una vez firmada la carta de consentimiento informado, las pacientes participantes serán distribuidas en forma aleatoria (al azar) en dos grupos de acuerdo al tratamiento asignado: el grupo 1 incluirá a las pacientes bajo tratamiento con sibutramina (Ectiva®) 15 mg/día en una sola toma durante 24 semanas de tratamiento; el grupo 2 incluirá a las pacientes bajo tratamiento con metformina (Ficonax ®) 850 mg en tres tomas al día durante las 24 semanas de duración del estudio. Las pacientes de ambos grupos no tendrán ninguna restricción en su alimentación diaria.

La distribución de las pacientes se realizará por medio de sobres cerrados que contendrán un número previamente asignado a cada grupo y este sobre le será entregado por una persona completamente ajena al estudio, que será la única persona que sepa en que grupo quedó usted incluida, ya que tanto usted como los médicos investigadores podrán conocer este dato sólo hasta el final del estudio.

Al inicio del estudio se realizará una historia clínica completa y se programarán los estudios de laboratorio iniciales que consisten en que, después de un ayuno nocturno de por lo menos 8 h, le será realizada una curva de tolerancia oral a la glucosa de 2 horas (CTOG-2 h), con una carga oral de 75 g de glucosa, diluida en 250 ml de agua que usted deberá tomar en un lapso de 5 minutos. Las muestras de sangre se tomarán en los tiempos 0, 30, 60, 90 y 120 minutos. En cada uno de esos tiempos se tomarán 3 ml de sangre, o sea que en total se tomarán 15 ml de sangre durante toda la prueba. En la toma de ayuno

(tiempo 0) se realizarán las determinaciones hormonales completas, así como determinaciones de glucosa, perfil de lípidos y pruebas de función hepática, mientras que en los otros tiempos se determinará únicamente glucosa e insulina. Posteriormente le será suministrado el medicamento de acuerdo al grupo asignado, en cantidad suficiente hasta la siguiente consulta en donde usted será revisada clínicamente e interrogada sobre apego al tratamiento y posibles efectos secundarios al uso del medicamento. Esta segunda revisión se realizará 2 meses después y aquí se programará una nueva CTOG-2 h que se realizará de manera similar a la CTOG-2 h de inicio. Las consultas de Endocrinología se repetirán en los meses 4º y 6º (final del estudio) , mientras que una nueva CTOG-2 h se realizará al final del estudio (6º mes).

Toda la información que usted proporcione, así como los resultados de las pruebas de laboratorio serán estrictamente confidenciales. Cualquier información del proyecto que sea publicada en revistas científicas no revelará la identidad de las participantes en el estudio. En caso de ser requerido, toda la información podrá ser revisada por las instancias federales reguladoras, así como por los comités científicos.

RIESGOS. Como todos los medicamentos, tanto la sibutramina como la metformina pueden llegar a condicionar efectos adversos que limitan su uso en algunas personas. La metformina se asocia frecuentemente con alteraciones gastrointestinales, tales como disminución del apetito, náuseas, vómito, distensión abdominal, sabor metálico y pérdida de peso; mareos, dolor de cabeza y en raras ocasiones puede condicionar bajas de azúcar (hipoglucemia) o anemia debido a que puede llegar a interferir con la absorción de vitamina B12. En caso de que usted llegue a presentar alguna de estas alteraciones durante el tiempo que dure el estudio, deberá avisar inmediatamente al Dr. Carlos Ortega González, responsable del proyecto, al teléfono 5520-9900 extensiones 307 o 299 de Lunes a Viernes de 8:00 a 14:00 horas, o bien, enviarle un mensaje al radiolocalizador 5227-7979 pin (clave) 624-7686 y el se comunicará con usted sin importar la hora y el día.

A la fecha no existen reportes de daño hepático severo con el uso de sibutramina. A pesar de ello, durante el período de estudio se realizarán determinaciones de pruebas de función hepática con la finalidad de detectar alguna elevación de las transaminasas, lo cual condicionaría la suspensión inmediata del tratamiento.

En caso de que usted resulte embarazada durante el periodo de estudio, deberá informar de ello inmediatamente al Dr. Carlos Ortega González para que él tome las medidas pertinentes.

Para mayor información, por favor dirijase con el Dr. Carlos Ortega González, quien es el encargado del proyecto, al servicio de Endocrinología

localizado en el 5° piso del Instituto Nacional de Perinatología, o bien al teléfono 5520-9900 extensiones 307 y 299.

Firma de la paciente

Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma del testigo

Fecha (día/mes/año)

Nombre y firma del testigo

Fecha (día/mes/año)

Persona que solicita el consentimiento informado

Yo certifico que los requerimientos para la carta de consentimiento informado para el proyecto descrito en esta forma se han cumplido, que he discutido el proyecto con la paciente y que le he explicado en términos sencillos toda la información contenida en esta forma, incluyendo los riesgos y los efectos adversos que puedan ocurrir. También certifico que he motivado a la paciente a preguntarme sus dudas y que he respondido a todas las preguntas hechas hasta el momento.

**Nombre y firma de la persona que solicita el consentimiento
(día/mes/año)**

Fecha

Nota: Usted recibirá una copia de esta carta de consentimiento informado.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE: _____ REGISTRO: ____/____/____

EDAD: _____ DOMICILIO: _____

TELEFONO: _____ OCUPACIÓN: _____

ESCOLARIDAD: _____ EDO. CIVIL: _____

AHF:(PADRES Y HERMANOS):

DIABETES: ____ QUIENES: _____

OBESIDAD: ____ QUIENES: _____

HAS: ____ QUIENES: _____

DISLIPIDEMIA: ____ QUIENES: _____

SOP: ____ QUIENES: _____

OTROS: ____ ESPECIFICAR: _____

ANT. PERSONALES:

AGO: MENARCA: ____ CICLOS: _____ ESPONTÁNEOS: _____

INDUCIDOS: _____ IVSA: _____ G: ____ P: ____ C: ____ A: ____ FUR: _____

EDAD AL DX DE SOP: ____ FORMA DE DX: _____

TX RECIBIDOS PARA EL SOP: _____

TRATAMIENTO ACTUAL:

EXPLORACIÓN FÍSICA:

PESO: _____ Kg. TALLA: _____ m IMC: _____ Kg/m² RELACION

CINTURA/CADERA: _____ . PESO IDEAL: _____ Kg % SP: _____ %

PESO MÁXIMO ALCANZADO: _____ Kg FECHA : _____ .

TA: _____ mmHg FC: _____ x'.

Acantosis nigricans: _____ sitios: _____

Hirsutismo: clasificación de FG: _____ .

Acné: _____ sitios: _____

Otros:

Fecha: _____

Nombre y firma del médico: _____ .

LABORATORIO	RESULTADO INICIAL	RESULTADO INTERMEDIO	RESULTADO FINAL
HORMONAS:			
LH (mUI/ml)			
FSH (mUI/ml)			
Estradiol (pg/ml)			
Testosterona libre (pg/ml)			
Androstenediona (ng/ml)			
Progesterona (ng/ml)			
T3T (ng/dl)			
T4L (ng/dl)			
TSH (μUI/ml)			
Prolactina (ng/ml)			
DHEA-S (μg/dl)			
17αOHP (ng/ml)			
Cortisol (ng/ml)			
Insulina ((μUI/ml)			
Otros:			
Glucosa (mg/dl)			
HbA1c (%)			
Col-total (mg/dl)			
Tg (mg/dl)			
HDL-C (mg/dl)			
LDL-C (mg/dl)			
ALP (UI/L)			
ALT (UI/L)			
FA (UI/L)			

tiempo	AUC-Ins Inicial	AUC-Ins Intermedia	AUC-Ins Final	AUC-gluc Inicial	AUC-gluc Intermedia	AUC-gluc Final
0'						
30'						
60'						
90'						
120'						

QUICKI INICIAL	QUICKI INTERMEDIO	QUICKI FINAL

ESCALA DE NIVEL DE HIRSUTISMO:

Nombre: _____ Edad: _____ Fecha: _____

Sitio Grado y Definición (Anotar grado numérico en el recuadro)

Sitio	Grado y Definición (Anotar grado numérico en el recuadro)			
	1	2	3	4
Labio superior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal exterior o esbozo en labio superior.	<input type="checkbox"/> Bigote pequeño en margen externo o cubriendo menos de la mitad del labio superior.	<input type="checkbox"/> Bigote extendido desde el margen externo hasta la mitad o cubriendo medio lab. sup.
Área lateral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal disperso.	<input type="checkbox"/> Vello terminal distribuido en concentraciones pequeñas.	<input type="checkbox"/> Cubierta tenue en toda el área.
Mentón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal disperso.	<input type="checkbox"/> Vello terminal distribuido en concentraciones pequeñas.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.
Región submaxilar y tercio superior de cuello	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Un esbozo de vellos dispersos.	<input type="checkbox"/> Vellos escasos distribuidos en pequeñas concentraciones.	<input type="checkbox"/> Cubierta tenue en toda el área.
Terco superior de dorso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal disperso.	<input type="checkbox"/> Un poco más de vello terminal pero aún disperso.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.
Espalda baja	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Algo de vello en región sacra (área de cobertura < de 4 cm).	<input type="checkbox"/> Con mayor extensión lateral.	<input type="checkbox"/> 3/4 partes cubiertas.
Brazo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Crecimiento esparcido afectando 1/4 de la superficie de la extremidad.	<input type="checkbox"/> Afección un poco mayor pero aún con cobertura parcial.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.
Muslo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Crecimiento esparcido afectando 1/4 de la superficie de la extremidad.	<input type="checkbox"/> Afección un poco mayor pero aún con cobertura parcial.	<input type="checkbox"/> Completo pero cubierto en forma tenue.
Torax anterior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Vellos terminales periareolares o vello en la línea media.	<input type="checkbox"/> Vello terminal tanto periareolar como en la línea media.	<input type="checkbox"/> 3/4 partes cubiertas.
Abdomen superior	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Unos cuantos vellos terminales en la línea media.	<input type="checkbox"/> Más vellos terminales, pero aún en la línea media.	<input type="checkbox"/> Cobertura media.
Abdomen bajo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Un poco de vello terminal en la línea media junto a la línea alba.	<input type="checkbox"/> Línea de vello terminal, bien definida a nivel de la línea media.	<input type="checkbox"/> Banda de vello terminal en la línea media menos ancha que la base del vello púbico.
Periné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Vello terminal perianal.	<input type="checkbox"/> Extensión lateral del vello terminal hacia la orilla del pliegue glúteo.	<input type="checkbox"/> Nalgas cubiertas en 3/4 partes.
	Subtotales de Columnas.			